Aus dem Institut für Pharmakologie
der Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. K. Greeff

Untersuchung zur antiarrhythmischen Wirkung von Disopyramid, Aprindin und Diphenylhydantoin an isolierten Herzpräparaten des Meerschweinchens.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Peter Hoffmann

Düsseldorf 1981

Aus dem Institut für Pharmakologie
der Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. K. Greeff

Untersuchung zur antiarrhythmischen Wirkung von Disopyramid, Aprindin und Diphenylhydantoin an isolierten Herzpräparaten des Meerschweinchens.

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Peter Hoffmann

Düsseldorf 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. M. Straßburg

Referent
gez.: Priv. Doz.
Dr. Dr. U. Borchard

Korreferent
gez.: Prof. Dr. I. Podlesch

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Methodik Versuche am isolierten Meerschweinchenvorhof Statistik Verwendete Substanzen	4
3.	Ergebnisse	
	3.1 Einfluß auf die Kontraktionskraft des Papillarmuskels	7
	3.2 Einfluß auf die Schlagfrequenz des rechten Vorhofs	8
	3.3 Einfluß auf die funktionelle Refraktärzeit des linken Vorhofs und des Papillarmuskels	8
	3.4 Einfluß auf die Reizschwelle des linken Vorhofs und des Papillarmuskels	9
	3.5 Einfluß auf die Arrhythmie- und Asystolieschwelle des linken und rechten Vorhofs und des Papillarmuskels	10
4.	Diskussion	13
5.	Zusammenfassung	18
6.	Tabellen und Abbildungen	21 - 44
7.	Literaturverzeichnis	45
8.	Lebenslauf	54

Digitized by the Internet Archive
in 2026

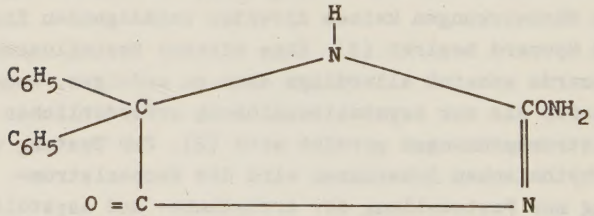
https://archive.org/details/IA41536504_0011

1. Einleitung

Die Wirkung von elektrischem Strom auf das Säugetiermyocard wird von folgenden Faktoren bestimmt: Stromart, Stromdichte, Stromdauer, Zeitpunkt der Stromeinwirkung (d.h. depolarisierende oder polarisierende Halbwelle von Wechselstrom) und physiologische Bedingungen, unter denen das Herz arbeitet. Die Wechselstromreizung über mehrere Perioden stellt de facto eine Serienreizung dar. Diese schafft ähnliche Bedingungen, wie sie sonst bei Einzelreizungen nur während der vulnerablen Periode, d.h. während einer erhöhten Erregungsbereitschaft entstehen und zur Arrhythmie- bzw. Asystolieauslösung führen können (36). Hinzu kommt, daß eine Asystolieauslösung bereits mit einer Wechselstromspannung gelingt, die außer vegetativen Nachwirkungen keinen direkten schädigenden Einfluß am Myocard bewirkt (3). Eine direkte Beeinflussung des Myocards scheint allerdings dann zu erfolgen, wenn mit höheren als zur Asystolieauslösung erforderlichen Wechselstromspannungen gereizt wird (2). Zur Testung von antiarrhythmischen Substanzen wird die Wechselstromspannung zur Feststellung der Arrhythmie- und Asystolieschwelle kontinuierlich erhöht. Um eine Schädigung des Myocards zu verhindern, muß die Reizdauer so kurz wie möglich gehalten werden. Treten trotzdem funktionelle Schädigungen des Myocards ein, so ist nach einer längeren Reizpause seine Erholungsfähigkeit erstaunlich gut (1). Aus diesem Grunde wurde die ventrikuläre und supraventrikuläre Wirksamkeit von Antiarrhythmika an isolierten Herzpräparaten nach Auslösung von Wechselstromarrhythmien untersucht (9). Dabei wurde

die bekannte Substanz Diphenylhydantoin mit den neu in die Therapie eingeführten Substanzen Aprindin und Disopyramid verglichen.

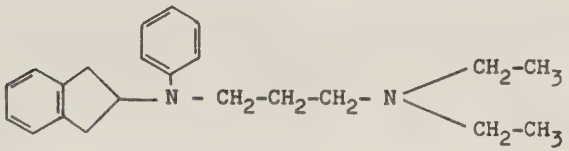
5,5'- Diphenylhydantoin (nachfolgend mit DPH abgekürzt) ist der Struktur nach ein Barbiturat. Es wurde 1958 zum erstenmal von Leonard erfolgreich zur Behandlung ventrikulärer Tachykardien getestet (15). In weiteren Untersuchungen erwies sich DPH als wirksames Mittel in der Unterdrückung von Ventrikelarrhythmien (21). Im Vergleich mit anderen Antiarrhythmika war es jedoch weniger wirksam (18).



DPH

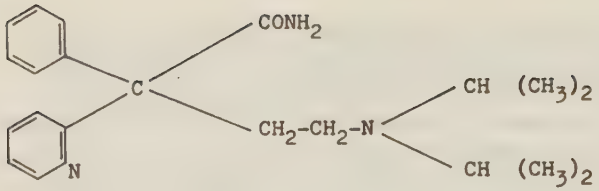
Mit Aprindin (N [3 - (diäthyl-amino) propyl] -N-phenyl-2-indanamin) steht heute in der antiarrhythmischen Therapie ein weiters wirksames Medikament zur Verfügung. Chemisch handelt es sich um eine Substanz aus der Gruppe der Lokalanästhetika mit einem Wirkungsschwerpunkt bei

supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen (8, 11) sowie bei supraventrikulären Tachykardien (34). In Dosierungen, die ausreichen, um eine supraventrikuläre Tachykardie zu beenden, bewirkt Aprindin bei sonst gesunden Patienten keine nennenswert negativ inotropen Effekte (34). Die Substanz scheint vor allem für die Langzeitbehandlung von Rhythmusstörungen geeignet zu sein (11), obwohl neuere Untersuchungen vor der Gefahr einer Agranulozytose warnen.



Aprindin

Disopyramid (4 - diisopropylamino - 2 - phenyl - 2 - (2 - pyridyl) - butyramid) ist ein neues Antiarrhythmikum, das in seinem Wirkungsmechanismus qualitativ dem Chinidin ähnlich ist (17) ohne mit diesem chemisch verwandt zu sein (19). Die antiarrhythmische Wirkung wurde zum erstenmal von MOKLER et.al. (22) in experimentellen Untersuchungen an Hundeherzen beschrieben. Seither wird Disopyramid zur Behandlung von supraventrikulären und ventrikulären Rhythmusstörungen erfolgreich angewandt (17).



Disopyramid

Die vorliegende Studie untersucht den Einfluß von DPH, Aprindin und Disopyramid auf Kontraktionskraft, Schlagfrequenz, funktionelle Refraktärzeit, Reizschwelle, Arrhythmie- und Asystolieschwelle des isolierten Meerschweinchen - Vorhofs und des Papillarmuskels.

2. Methodik

Männliche Meerschweinchen mit einem Körpergewicht zwischen 390 und 570 g wurden durch Genickschlag getötet und entblutet. Die Herzen wurden rasch entnommen und in eine carbogengesättigte Krebs-Henseleit-Lösung überführt, die folgende Zusammensetzung in m mol/l hatte: NaCL: 118; KCL: 4,7; $CaCL_2$: 2,5; $MgSO_4$: 1,6; NaH_2PO_4: 1,2; $NaHCO_3$: 24,9; Glucose: 11,1. Der pH-Wert betrug 7,4, die Temperatur 31° C. Linke und rechte Vorhöfe sowie Papillarmuskeln aus dem rechten Ventrikel wurden mit Hilfe eines Seidenfadens auf zwei Platin - Reizelektroden aufgebunden. Anschließend wurden sie in ein doppelwandiges Glasgefäß mit

20 ml carbogengesättigter Krebs-Henseleit-Lösung überführt und unter 1 g Vorbelastung an einem induktiven Druckaufnehmer (Statham UC II) befestigt. Die isometrischen Kontraktionen wurden nach Vorverstärkung auf einem Hellige Direktschreiber aufgezeichnet. Die Reizung der linken Vorhöfe und der Papillarmuskeln erfolgte mit einem Stimulator (ifd RE-2B), der Rechteckimpulse von 1 ms Dauer bei einem Grundrhythmus von 2 Hz erzeugte. Die Reizschwelle wurde durch kontinuierliche Erhöhung der Reizstärke bis zur Auslösung einer Kontraktion bestimmt. Als Meßgröße diente die Amplitude des mit dem Oszillographen registrierten Reizimpulses. Zur Vermeidung größerer Streuungen wurden 5-fach Bestimmungen ausgeführt.

Die funktionelle Refraktärzeit, die nach ROSENBLUETH et. al.(24) diejenige Zeitspanne ist, in der die Membran zwischen zwei Reizimpulsen nicht in der Lage ist, eine Erregung fortzuleiten, wurde mit identischen Doppelimpulsen von 3 ms Dauer und einer Reizspannung von 14 V bestimmt. Dabei wurden die Zeitabstände zwischen den Impulsen solange verändert, bis neben einer gleichmäßigen Potenzierung der Kontraktionskraft jeder Zweitreiz mit einer eigenen Kontraktion beantwortet wurde, die als abgrenzbare Welle im abfallenden Teil des potenzierten Kraftsignals sichtbar war.

Zur Bestimmung von Arrhythmie- und Asystolieschwelle wurde das Präparat über zwei Platin-Flächenelektroden mit sinusförmigem Wechselstrom kontinuierlich ansteigender Stromstärke (3 mA / cm^2·s) gereizt. Als Arrhythmie- bzw.

Asystolieschwellenstromstärke wurde diejenige Stromstärke definiert, bei der Arrhythmien auftraten bzw. keine Kontraktion mehr zu beobachten war. Ein Beispiel über einen Arrhythmie- und Asystolieversuch an einem linken Meerschweinchen - Vorhof und einem Papillarmuskel zeigt Abb. 1. Die Stromstärke wurde mit einem Digitalmultimeter registriert (Keithley, 173 Autoranging DMM).

Zu Beginn eines jeden Versuchs wurden 30 min abgewartet, bis das Präparat sich in einem stationären Zustand befand. Anschließend wurden die Testsubstanzen in 30 minütigen Abständen in ansteigender Konzentration dem Bad zugesetzt. Im Anschluß an die höchste Konzentration wurde das Badgefäß mit substanzfreier Krebs-Henseleit-Lösung kontinuierlich 60 min lang mit einer Strömungsgeschwindigkeit von 10 ml/min gespült, wobei alle 20 min die Versuchswerte gemessen wurden. Da sich aus zeitlichen Gründen nicht alle Parameter an einem Präparat bestimmen ließen, wurden jeweils folgende Versuchsserien durchgeführt:

1.) Bestimmung von Reiz-, Arrhythmie- und Asystolieschwelle am linken Vorhof und Papillarmuskel sowie Schlagfrequenz, Arrhythmie- und Asystolieschwelle am rechten Vorhof.
2.) Bestimmung von Kontraktionskraft am Papillarmuskel sowie funktioneller Refraktärzeit am linken Vorhof und Papillarmuskel.

Disopyramid und Diphenylhydantoin wurden in Konzentrationen von 3, 6, 10, 30 und 100 µmol/l, Aprindin in Konzentrationen von 1, 3, 6, 10 und 30 µmol/l zugesetzt.

Statistik:

Für jede Versuchsreihe wurden der arithmetische Mittelwert ($\bar{x}$) und die Standardabweichung des arithmetischen Mittelwertes ($s\bar{x}$) berechnet. Diese Werte sind in den Zahlentabellen aufgeführt. Die statistische Überprüfung erfolgte mit dem t-Test nach Student für den paarigen und unpaarigen Vergleich zweier Stichproben. Unterschiede zwischen 2 Mittelwerten wurden folgendermaßen als signifikant bewertet: + : $p < 0,05$; ++ : $p < 0,01$; +++ : $p < 0,005$; ++++ : $p < 0,0025$

Verwendete Substanzen:

Diphenylhydantoin - Natrium = DPH (Fa. Nordmark, Hamburg)
Molekulargewicht 274

Aprindin - Hydrochlorid (Fa. Christiaens, Brüssel)
Molekulargewicht 358

Disopyramid - Phosphat (Fa. Searle u. Co., Chicago)
Molekulargewicht 437,5

3. Ergebnisse

3.1 Einfluß auf die Kontraktionskraft des Papillarmuskels

DPH, Aprindin und Disopyramid wirkten auf den Papillarmuskel negativ inotrop (Abb. 2, Tab. 1). Die isometrische

Kraft nahm unter Disopyramid etwas stärker ab als unter DPH. Aprindin zeigte eine dem Disopyramid vergleichbare Wirkung bereits bei um eine Zehnerpotenz niedrigeren Konzentrationen.

3.2 Einfluß auf die Schlagfrequenz des rechten Vorhofs

Alle 3 getesteten Antiarrhythmika wirkten auf den spontan schlagenden rechten Vorhof negativ chronotrop (Abb. 3, Tab. 2). DPH und Disopyramid zeigten eine annähernd gleiche Wirkung. Bei 30 µmol/l betrug die Frequenzabnahme ca. 20%, während Aprindin bei dieser Konzentration mit einer Frequenzabnahme um ca. 60% bedeutend wirksamer war.

3.3 Einfluß auf die funktionelle Refraktärzeit des linken Vorhofs und des Papillarmuskels

Die funktionelle Refraktärzeit des linken Vorhofs und des Papillarmuskels wurde durch DPH, Aprindin und Disopyramid verlängert (Abb. 4, Tab. 3 u. 4). Disopyramid wirkte geringfügig stärker als DPH jedoch deutlich schwächer als Aprindin. Die funktionelle Refraktärzeit des linken Vorhofs nahm nach Auswaschung von DPH und Disopyramid auf den Ausgangswert ab, blieb jedoch am Papillarmuskel nach 60 min leicht erhöht. Bei Aprindin blieben demgegenüber die Werte auch nach 2-stündiger Spülung mit substanzfreier Lösung erhöht.

In Abb. 5 ist die Wirkung der drei Antiarrhythmika auf die funktionelle Refraktärzeit des linken Vorhofs im Vergleich zum Papillarmuskel dargestellt. Die Winkelhalbierende (gestrichelt) gibt die Punkte wieder, für die die Wirkung am Vorhof und Papillarmuskel gleich stark ist. Während

DPH und Disopyramid eine stärkere Wirkung (Δmsec) am Papillarmuskel zeigen, ist Aprindin bis 10 µmol/l an beiden Präparaten annähernd gleich wirksam.

3.4 Einfluß auf die Reizschwelle des linken Vorhofs und des Papillarmuskels

DPH, Aprindin und Disopyramid bewirkten eine konzentrationsabhängige Erhöhung der Reizschwelle am linken Vorhof und Papillarmuskel (Abb. 6, Tab. 5 u. 6). DPH und Disopyramid hatten eine etwa gleich starke jedoch deutlich schwächere Wirkung als Aprindin. Bei einer Konzentration von 30 µmol/l bewirkte Aprindin am linken Vorhof und Papillarmuskel einen um ca. 100% stärkeren Anstieg der Reizschwelle als DPH und Disopyramid. Abb. 7 zeigt, daß Aprindin am linken Vorhof stärker als am Papillarmuskel wirkt.

Nach einstündigem Ausspülen mit substanzfreier Lösung erreichte die Reizschwelle in den Versuchen mit DPH und Disopyramid am Papillarmuskel in etwa den Kontrollwert. Aprindin ließ sich dagegen nicht vollständig auswaschen. Auch nach 2-stündiger Spülung blieb eine Reizschwellenerhöhung bestehen (Tab. 6).

Am linken Vorhof blieb die Reizschwelle nach 1-stündiger Auswaschung von DPH, Aprindin und Disopyramid erhöht, wobei allerdings nur für Aprindin und Disopyramid eine Signifikanz ($P < 0,05$) nachweisbar war (Tab. 5).

3.5 Einfluß auf die Arrhythmie- und Asystolieschwelle des linken und rechten Vorhofs und des Papillarmuskels

a) Linker Vorhof

Arrhythmie- und Asystolieschwelle des linken Vorhofs stiegen nach Zusatz von DPH, Aprindin und Disopyramid an (Abb. 8, Tab. 7 u. 8). Während die Asystolieschwelle durch DPH und Disopyramid nur geringfügig aber in etwa gleich stark angehoben wurde, zeigte Disopyramid bei höheren Konzentrationen eine stärkere Wirkung auf die Arrhythmieschwelle. Aprindin erwies sich bei 10-fach geringeren Konzentrationen bezüglich der Asystolieschwelle als mindestens so wirksam wie Disopyramid.

Nach einstündiger Auswaschung von DPH und Disopyramid mit substanzfreier Lösung nahmen sowohl Arrhythmie- als auch Asystolieschwelle annähernd auf den Ausgangswert ab. Zu Beginn der Auswaschung von Aprindin stiegen Arrhythmie- und Asystolieschwelle zunächst weiter an und betrugen nach zweistündiger Spülung noch das 2-fache des Kontrollwertes (Tab. 7 u. 8).

b) Rechter Vorhof

Wie am linken Vorhof wurde die Arrhythmieschwelle des rechten Vorhofs nach DPH-Zusatz nur geringfügig angehoben (Abb. 9, Tab. 9). Bei einer Konzentration von 100 µmol/l lag sie nur 8% über dem Kontrollwert. Aprindin erhöhte die Arrhythmieschwelle bei 10 µmol/l um 30%, Disopyramid bei 100 µmol/l um 61% des Kontrollwertes.

DPH und Disopyramid führten zu einem etwa gleich starken Anstieg der Asystolieschwelle am rechten Vorhof und waren weniger wirksam als Aprindin (Abb. 9, Tab. 10). Bei einer Konzentration von 30 µmol/l Aprindin erreichte die Asystolieschwelle ein um 71% höheres Niveau gegenüber dem Ausgangswert, wogegen sie durch DPH und Disopyramid um nur 20% bzw. 26% angehoben wurde.

Die Auswaschergebnisse waren mit denen des linken Vorhofs vergleichbar. Sowohl die Arrhythmie- als auch die Asystolieschwelle nahmen bei den mit DPH und Disopyramid behandelten Präparaten nach einstündiger Spülung ab und erreichten in etwa den Kontrollwert. Die Aprindinwirkung hatte auch nach zweistündigem Auswaschen nicht abgenommen, so daß die Parameter annähernd das bei der höchsten Konzentration erreichte Niveau beibehielten (Tab. 9 u. 10).

c) Papillarmuskel

Der Einfluß von DPH, Aprindin und Disopyramid auf die Arrhythmieschwelle des Papillarmuskels ist in Abb. 10 und Tab. 11 wiedergegeben. DPH und Disopyramid hatten eine annähernd gleiche Wirksamkeit, während Aprindin weitaus stärker wirkte. So betrug die Zunahme der Arrhythmieschwelle bei 100 µmol/l DPH und Disopyramid ca. 45%, dagegen bei 10 µmol/l Aprindin ca. 70%. Nach Auswaschung von DPH und Disopyramid nahm die Arrhythmieschwelle nur leicht ab. Aprindin führte zunächst zu einem weitern Anstieg der Arrhythmieschwelle, die nach

zweistündiger Spülung noch um 84% erhöht war.

Die Asystolieschwelle des Papillarmuskels (Abb. 10, Tab. 12) wurde durch DPH nur wenig beeinflußt. Disopyramid hatte bei einer Konzentration von 100 µmol/l eine etwa gleich starke Wirkung (Anstieg der Asystolieschwelle um 73%) wie Aprindin bei 6 µmol/l (Anstieg der Asystolieschwelle um 69%).

Im Auswaschversuch nahm nur die Asystolieschwelle des mit DPH behandelten Präparates auf den Kontrollwert ab, während sie für Disopyramid konstant das Niveau der Endkonzentration von 100 µmol/l beihielt. Aprindin führte zu Beginn der Spülung mit substanzfreier Lösung zu einem weiteren Anstieg der Asystolieschwelle.

d) Vergleich der Wirkung von DPH, Aprindin und Disopyramid auf linkem Vorhof und Papillarmuskel

In Abb. 11 ist die prozentuale Schwellenerhöhung am Papillarmuskel auf der Ordinate und die am linken Vorhof auf der Abszisse aufgetragen. Die Winkelhalbierende (gestrichelt) gibt die Punkte an, für die Vorhof- und Papillarmuskelwirkung gleich stark sind. Disopyramid beeinflußte in höheren Konzentrationen die Arrhythmieschwelle des linken Vorhofs stärker als die des Papillarmuskels. DPH wirkte in allen Konzentrationen stärker auf den Papillarmuskel, während Aprindin an beiden Präparaten in etwa gleich wirksam war.

In Analogie zu Abb. 11 ist in Abb. 12 die Erhöhung der Asystolieschwelle am linken Vorhof und Papillarmuskel miteinander verglichen. Disopyramid und Aprindin beeinflußten die Asystolieschwelle des Papillarmuskels mehr als die des linken Vorhofs, während DPH in höheren Konzentrationen eine etwas stärkere Wirkung am linken Vorhof zeigte.

4. Diskussion

Herzrhythmusstörungen können durch eine gesteigerte Schrittmacheraktivität, eine verminderte Überleitgeschwindigkeit, eventuell kombiniert mit einer reduzierten Refraktärzeit oder durch Kombination der genannten Faktoren ausgelöst werden (6). Eine verminderte Leitungsgeschwindigkeit, ein einseitig gerichteter Leitungsblock und eine Verkürzung der Refraktärperiode können eine kreisende bzw. wiedereintretende Erregung (reentry) auslösen und damit eine Herzasystolie verursachen (14). Für die Beurteilung der antiarrhythmischen Wirkung von Substanzen ist daher ihr Einfluß auf die Schrittmacheraktivität, Leitungsgeschwindigkeit, funktionelle Refraktärzeit sowie auf die Reizschwelle von besonderer Bedeutung, wobei allerdings auch ihre kontraktionskraftsenkende Wirkung berücksichtigt werden muß.

Alle drei untersuchten Antiarrhythmika bewirkten eine Abnahme der Kontraktionskraft. Ein negativ inotroper Effekt von DPH, Aprindin und Disopyramid am Katzen - Papillarmuskel wurde mehrfach beschrieben (7, 12, 25). Da die Antiarrhythmika die Anstiegsgeschwindigkeit des Aktionspotentials verzögern

(13, 23, 25, 30), könnte entsprechend den Überlegungen von Scholz (25) als Folge des reduzierten Na^{+}-Einstroms eine verlangsamte Aktivierung des Ca^{++}-Stroms erfolgen und dadurch eine negativ inotrope Wirkung verursacht werden.

Aprindin und Disopyramid bewirkten am spontan schlagenden isolierten rechten Vorhof eine signifikante Abnahme der Schlagfrequenz in allen getesteten Konzentrationen. Eine signifikante Abnahme der Frequenz nach DPH - Gabe wurde erst bei höheren Konzentrationen beobachtet. Einen negativ chronotropen Einfluß von Disopyramid beschrieben auch SEKIYA et.al. (29) in Untersuchungen an isolierten rechten Vorhöfen des Kaninchens. Die am isolierten Präparat gewonnenen Ergebnisse konnten jedoch am Patienten nicht festgestellt werden (26).

NAUMANN D' ALNONCOURT et.al. (23) fanden nach Applikation von Aprindin am isoliert schlagenden rechten Kaninchenvorhof eine konzentrationsabhängige Frequenzabnahme. Unsere Versuche erbrachten qualitativ vergleichbare Befunde. Der depressive Effekt von Aprindin auf die Sinusknotenautomatie konnte auch in klinischen Untersuchungen bestätigt werden (28).

Bisherige Untersuchungen an isolierten rechten Vorhöfen von Kaninchen und Hunden bestätigten die frequenzsenkende Wirkung von DPH (20, 33). Auch BAYER et.al. (7) fanden einen konzentrationsabhängigen negativ chronotropen Effekt

am isolierten rechten Katzenvorhof. Die Autoren beobachteten eine toxische Wirkung bei einer Konzentration von 80 bzw. 120 µmol/l, bei der einige Herzpräparate zu schlagen aufhörten. Ähnliche Ergebnisse fanden auch wir: Von 8 untersuchten rechten Meerschweinchenvorhöfen kam es bei einer Konzentration von 30 µmol/l bei 4 Vorhöfen zum Erlöschen der Automatie. In elektrophysiologischen Untersuchungen konnte SINGH et.al. (30) in Versuchen mit isolierten Kaninchenvorhöfen eine Abnahme der diastolischen Depolarisation nach DPH - Gabe nachweisen. Als Ursache hierfür wurde eine inhibitorische Wirkung von DPH auf den schnellen Na - Kanal diskutiert. Klinische Studien mit DPH zeigten hingegen keinen Einfluß auf die Herzfrequenz (32).

In weiteren Untersuchungen konnten wir nachweisen, daß Aprindin und Disopyramid eine Verlängerung der funktionellen Refraktärzeit am isolierten linken Vorhof und Papillarmuskel bewirkte. Dagegen wurde in elektrophysiologischen Untersuchungen mit Aprindin an der atrialen Einzelfaser des Meerschweinchens eine Verkürzung der effektiven Refraktärzeit beobachtet (23). Auch am Purkinje - System des Hundes konnten STEINBERG et.al. (31) eine Verkürzung der effektiven Refraktärzeit messen. SCHOLZ (25) fand in elektrophysiologischen Untersuchungen mit Disopyramid am Papillarmuskel eine Verlängerung der effektiven Refraktärzeit. Als Ursache hierfür diskutierte der Autor eine Abnahme der K^+- Permeabilität der Zellmembran.

Wie unsere Ergebnisse zeigen, führte DPH zu keiner signifikanten Verlängerung der funktionellen Refraktärzeit des linken Vorhofs, wohl jedoch des Papillarmuskels. Die fehlende Wirkung von DPH an der atrialen Faser beschrieben auch WIT et.al. (35).

Die untersuchten Antiarrhythmika bewirkten bereits in der niedrigsten Konzentration (1 bzw. 3 µmol/l) eine signifikante Erhöhung der Reizschwelle am linken Vorhof, während sie am Papillarmuskel schwächer wirksam waren. Der Anstieg der Reizschwelle könnte einerseits durch eine Erhöhung des Ruhepotentials oder durch eine Abnahme des Schwellenpotentials verursacht sein. Ruhepotentialänderungen ließen sich in elektrophysiologischen Untersuchungen nicht feststellen (14, 15, 25), so daß die Ergebnisse am besten mit Änderungen des Schwellenpotentials erklärbar sind.

Zur Bestimmung der Arrhythmieschwelle wurde ein schwellennaher Wechselstrom als Reiz appliziert. Dieser löst erst nach mehreren unterschwelligen Potentialänderungen an der Zellmembran eine Alles-oder-nichts-Antwort aus. Die Ursache dieser heute als "Gildemeister - Effekt" bezeichneten Reaktion ist wahrscheinlich in einer zeitabhängigen Na^+- Leitwerterhöhung begründet (4). Zur Bestimmung der Asystolieschwelle wurde mit mehrfach überschwelliger Stromstärke gereizt. Dabei wird nach Untersuchungen von ANTONI et.al. (4) das Membranpotential in Richtung Depolarisation verändert. Ferner kommt es auf dem depolarisierten Niveau

zu Oszillationen, ohne daß fortgeleitete Erregungen zu beobachten sind (Asystolie).

In vergleichenden Untersuchungen mit Chinidin und Lidocain erwies sich Disopyramid als wirksameres Mittel zur Unterdrückung von experimentell induzierten Vorhof - Arrhythmien (5, 16). Auch in den vorliegenden Untersuchungen zeigte Disopyramid im Vergleich zu Aprindin und DPH eine größere Wirksamkeit in der Unterdrückung wechselstrominduzierter Arrhythmien des rechten Vorhofs. Hingegen wies Aprindin eine größere Wirkung bei Arrhythmien des linken Vorhofs auf, während DPH vergleichsweise die schwächste Wirkung zeigte.

Elektrophysiologische Untersuchungen ergaben, daß Aprindin und Disopyramid sowohl in atrialen als auch im ventrikulären Anteil des Erregungsleitungsgewebes eine Leitungsverzögerung verursachen (10, 17, 27). Wie bereits erörtert, wirken diese Substanzen negativ chronotrop und verlängern die funktionelle Refraktärzeit. Der nur geringe Einfluß von DPH auf diese Parameter kann die Ursache dafür sein, daß DPH gegen die meisten Vorhofarrhythmien unwirksam ist (35). Unsere Befunde bezüglich des DPH - Einflusses auf die Arrhythmie- und Asystolieschwelle des rechten und linken Vorhofs sowie des Papillarmuskels bestätigen diese Aussage.

Im Ausspülversuch zeigte Aprindin auf die Arrhythmie-und Asystolieschwelle des rechten und linken Vorhofs sowie des Papillarmuskels eine lang anhaltende Wirkung. In abge-

schwächter Form trifft dies auch bei Disopyramid für den Papillarmuskel zu, während DPH nur die Arrhythmieschwelle des Papillarmuskels über längere Zeit erhöhte.

5. Zusammenfassung

DPH und Disopyramid (in Konzentrationen von 3, 6, 10, 30 und 100 µmol/l) sowie Aprindin (in Konzentrationen von 1, 3, 6, 10 und 30 µmol/l) wurden an linken und spontan schlagenden rechten Vorhöfen sowie Papillarmuskeln aus dem rechten Ventrikel von Meerschweinchen untersucht.

Folgende Parameter wurden gemessen: Kontraktionskraft, Schlagfrequenz, funktionelle Refraktärzeit, Reizschwelle, wechselstrominduzierte Arrhythmie- und Asystolieschwelle. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1.) Am Papillarmuskel wirkten die Substanzen in der Reihenfolge Aprindin > Disopyramid > DPH negativ inotrop.
2.) Die Antiarrhythmika wirkten in der Reihenfolge Aprindin > Disopyramid > DPH negativ chronotrop.
3.) Disopyramid und Aprindin verlängerten die funktionelle Refraktärzeit des linken Vorhofs und des Papillarmuskels, während DPH nur am Papillarmuskel eine signifikante Zunahme verursachte. Disopyramid und DPH ließen sich gut auswaschen. Während der Spülung im Anschluß an die Aprindin - Gabe stiegen die Versuchswerte zunächst weiter an und blieben zwei Stunden auf einem erhöhten Niveau.

4.) Aprindin, Disopyramid und DPH erhöhten die Reizschwelle des linken Vorhofs stärker als die des Papillarmuskels. Aprindin war die wirksamste der 3 untersuchten Substanzen und zeigte im Auswaschexperiment eine länger anhaltende Wirkung als Disopyramid und DPH.

5.) Aprindin erhöhte die Arrhythmieschwelle aller Herzpräparate stärker als Disopyramid. DPH, das am schwächsten wirksam war, erhöhte nur die Arrhythmieschwelle des Papillarmuskels, während die der Vorhöfe nur wenig beeinflußt wurde.

Die Antiarrhythmika erhöhten die Asystolieschwelle aller Herzpräparate in der Reihenfolge Aprindin > Disopyramid > DPH. DPH ließ sich aus allen Präparaten gut auswaschen. Die Disopyramidwirkung war nur bei den Vorhöfen weitgehend reversibel. Dagegen stiegen die Versuchswerte nach Spülung mit substanzfreier Lösung im Anschluß an die Aprindinapplikation zunächst an und blieben auch nach zweistündiger Spülung erhöht.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß Aprindin und Disopyramid gegenüber wechselstrominduzierten Arrhythmien eine deutlich stärkere Wirkung als DPH aufweisen.

Der stärkeren antiarrhythmischen Wirkung von Aprindin im Verhältnis zu Disopyramid und DPH steht jedoch eine negativ inotrope und chronotrope Wirkung gegenüber.

Pharmakon	n	Konzentration (µmol/l)	Kontraktionskraft (% der Kontrolle $\bar{x}$ $s_{\bar{x}}$)	Signifikanz	Kontrollwerte (g)
Disopyramid	8	3	104,3 ± 2,6	-	0,39 ± 0,07
	8	6	102,9 ± 2,8	-	
	8	10	101.3 ± 2,8	-	
	8	30	79,1 ± 4,9	++++	
	7	100	44,5 ± 7,7	++++	
Aprindin	8	1	93,8 ± 5,4	-	0,50 ± 0,08
	8	3	79,6 ± 8,4	+	
	7	6	75,1 ± 5,3	++++	
	5	10	39,5 ± 7,5	++++	
	2	30	18,9 ± 11,0		
Diphenylhydantoin	8	3	106,4 ± 6,8	-	0,21 ± 0,06
	8	6	106,5 ± 8,9	-	
	8	10	101,8 ± 8,0	-	
	8	30	89,0 ± 6,0	-	
	8	100	62,7 ± 5,8	++++	

Tabelle 1: Wirkung von Disopyramid, Aprindin und DPH auf die Kontraktionskraft des Papillarmuskels.

In dieser und in den folgenden Tabellen bedeuten

n = Anzahl der untersuchten Präparate

$\bar{x}$ = Mittelwerte

$s_{\bar{x}}$ = Standardabweichung der Mittelwerte

Signifikanzbewertung + : $p < 0,05$

++ : $p < 0,01$

+++ : $p < 0,005$

++++ : $p < 0,0025$

Pharmakon	n	Konzentration (µmol/l)	Frequenz (% der Kontrolle)	Signifikanz	Kontrollwerte (min^{-1})
Disopyra-	6	3	91,7 ± 1,0	++++	144,7 ± 4,8
	6	6	86,6 ± 2,2	++++	
	6	10	86,9 ± 1,7	++++	
	6	30	81,8 ± 1,7	++++	
	6	100	68,4 ± 2,1	++++	
Aprindin	8	1	89,1 ± 2,2	++++	141,7 ± 7,6
	8	3	78,0 ± 2,8	++++	
	8	6	65,3 ± 3,5	++++	
	6	10	59,5 ± 3,4	++++	
	4	30	41,0 ± 3,6	++++	
Diphenyl-	6	3	95,5 ± 2,0	-	150,0 ± 6,3
hydantoin	6	6	93,1 ± 2,2	+	
	6	10	92,6 ± 2,2	+	
	6	30	80,9 ± 3,0	+++	

Tabelle 2: Wirkung von Disopyramid, Aprindin und Diphenylhydantoin auf die Frequenz des spontan schlagenden rechten Vorhofs.

Pharmakon	n	Konzentration (µmol/l)	funktionelle Refraktärzeit (msec)	Signifikanz	Kontrollwerte (msec)
Disopyramid	10	3	139,1 ± 0,8	-	
	10	6	140,8 ± 1,5	-	
	10	10	142,5 ± 1,3	+	
	10	30	147,4 ± 2,1	++	
	10	100	166,7 ± 4,0	++++	
	7	Spülung nach 20 min.	147,7 ± 4,4	-	135,6 ± 3,4
	7	Spülung nach 40 min.	142,7 ± 2,1	-	
	7	Spülung nach 60 min.	137,9 ± 1,5	-	
Aprindin	10	1	134,6 ± 1,7	+	
	10	3	144,6 ± 1,3	++++	
	10	6	169,4 ± 4,8	++++	
	9	10	188,9 ± 4,4	++++	
	1	30	239,7 ± --		
	-	Spülung nach 20 min.	-- --		127,2 ± 3,3
	3	Spülung nach 40 min.	258,6 ± 58,3	-	
	5	Spülung nach 60 min.	160,6 ± 4,7	++	
	2	Spülung nach 80 min.	156,0		
	2	Spülung nach 100 min.	149,8		
	2	Spülung nach 120 min.	142,2		
Diphenylhydantoin	10	3	125,7 ± 1,1	-	
	10	6	125,0 ± 1,4	-	
	10	10	125,9 ± 1,3	-	
	10	30	131,4 ± 4,3	-	
	10	100	139,6 ± 5,0	-	
	6	Spülung nach 20 min.	124,8 ± 0,9	-	127,7 ± 6,2
	6	Spülung nach 40 min.	126,9 ± 2,3	-	
	6	Spülung nach 60 min.	126,2 ± 1,6	-	

Tabelle 3: Wirkung von Disopyramid, Aprindin und DPH auf die funktionelle Refraktärzeit des linken Vorhofs.

Pharmakon	n	Konzentration (µmol/l)	funktionelle Refraktärzeit (msec)	Signifikanz	Kontrollwerte (msec)
Disopyramid	9	3	197,9 ± 1,2	+	
	9	6	204,2 ± 1,8	+	
	9	10	214,7 ± 2,2	+++	
	9	30	222,1 ± 2,3	++++	
	9	100	243,6 ± 3,1	++++	
	7	Spülung nach 20 min.	219,9 ± 2,7	+++	185,1 ± 13,4
	7	Spülung nach 40 min.	212,5 ± 2,1	+++	
	7	Spülung nach 60 min.	206,4 ± 1,7	++	
Aprindin	10	1	197,7 ± 1,0	-	
	10	3	214,9 ± 0,6	++++	
	9	6	229,5 ± 1,0	++++	
	8	10	249,7 ± 2,1	++++	
	-	30	--	--	190,7 ± 12,5
	Spülung:		Stillstand der Vorhöfe		
Diphenylhydantoin	10	3	175,1 ± 1,7	++	
	10	6	181,2 ± 2,2	+++	
	10	10	186,1 ± 2,1	++++	
	10	30	192,1 ± 2,1	++++	
	10	100	203,0 ± 2,9	++++	
	6	Spülung nach 20 min.	177,0 ± 1,0	++++	160,7 ± 9,4
	6	Spülung nach 40 min.	179,0 ± 0,8	++++	
	6	Spülung nach 60 min.	174,1 ± 1,3	+++	

Tabelle 4: Wirkung von Disopyramid, Aprindin und DPH auf die funktionelle Refraktärzeit des Papillarmuskels.

Pharmakon	n	Konzentration (µmol/l)	Reizschwelle (% der Kontrollwerte)	Signifikanz	Kontrollwerte (V)
Diopyramid	11	3	107,9 ± 2,9	+	1,6 ± 0,2
	11	6	120,7 ± 4,3	++++	
	11	10	128,5 ± 4,6	++++	
	11	30	140,0 ± 7,7	++++	
	11	100	164,3 ± 11,5	++++	
	6	Spülung nach 20 min.	143,9 ± 13,3	+	
	6	Spülung nach 40 min.	133,5 ± 10,1	+	
	6	Spülung nach 60 min.	127,6 ± 9,8	+	
Aprindin	10	1	110,0 ± 3,7	++	1,9 ± 0,3
	10	3	121,4 ± 6,9	++	
	10	6	152,6 ± 10,2	++++	
	10	10	173,7 ± 12,3	++++	
	10	30	235,2 ± 27,3	++++	
	6	Spülung nach 20 min.	249,3 ± 47,2	+	
	6	Spülung nach 40 min.	183,1 ± 26,0	+	
	6	Spülung nach 60 min.	158,6 ± 20,7	+	
	2	Spülung nach 80 min.	130,6 ± 13,9		
	2	Spülung nach 100 min.	133,3 ± 11,1		
	2	Spülung nach 120 min.	144,5 ± 22,3		
Diphenylhydantoin	10	3	116,9 ± 3,6	++++	1,4 ± 0,1
	10	6	119,4 ± 6,1	++	
	10	10	134,0 ± 8,5	++++	
	10	30	134,8 ± 7,5	++++	
	10	100	151,1 ± 10,9	++++	
	6	Spülung nach 20 min.	130,7 ± 14,6	-	
	6	Spülung nach 40 min.	129,4 ± 16,5	-	
	6	Spülung nach 60 min.	114,7 ± 13,5	-	

Tabelle 5: Wirkung von Disopyramid, Aprindin und Diphenylhydantoin auf die Reizschwelle des linken Vorhofs.

Pharmakon	n	Konzentration (µmol/l)	Reizschwelle (% der Kontrollwerte)	Signifikanz	Kontrollwerte (V)
Disopyramid	9	3	104,4 ± 3,5	-	2,0 ± 0,3
	9	6	113,8 ± 8,4	-	
	9	10	108,2 ± 7,7	-	
	9	30	124,4 ± 8,2	++	
	9	100	146,4 ± 13,1	+++	
	6	Spülung nach 20 min.	108,2 ± 10,5	-	
	6	Spülung nach 40 min.	108,2 ± 8,0	-	
	6	Spülung nach 60 min.	96,6 ± 6,6	-	
Aprindin	17	1	105,9 ± 4,2	-	2,0 ± 0,2
	17	3	112,6 ± 7,1	-	
	17	6	122,5 ± 7,0	+++	
	17	10	132,6 ± 6,9	++++	
	16	30	206,6 ± 28,8	++++	
	6	Spülung nach 20 min.	196,6 ± 33,0	+	
	6	Spülung nach 40 min.	160,2 ± 14,6	+++	
	6	Spülung nach 60 min.	131,1 ± 15,3	-	
	2	Spülung nach 80 min.	130,6 ± 24,7		
	2	Spülung nach 100 min.	119,9 ± 31,8		
	2	Spülung nach 120 min.	127,6 ± 27,6		
Diphenylhydantoin	8	3	110,1 ± 2,3	++++	1,7 ± 0,3
	8	6	110,5 ± 5,8	-	
	8	10	116,1 ± 5,0	++	
	8	30	124,7 ± 8,1	++	
	8	100	137,8 ± 5,4	++++	
	6	Spülung nach 20 min.	104,8 ± 12,8	-	
	6	Spülung nach 40 min.	106,0 ± 12,7	-	
	6	Spülung nach 60 min.	106,3 ± 12,0	-	

Tabelle 6: Wirkung von Disopyramid, Aprindin und DPH auf die Reizschwelle des Papillarmuskels

Pharmakon	n	Konzentration (µmol/l)	Arrhythmieschwelle (% der Kontrollwerte)	Signifikanz	Kontrollwerte (mA/cm^2)
Disopyramid	7	3	115,3 ± 7,0	-	6,5 ± 0,5
	7	6	112,7 ± 6,2	-	
	7	10	116,5 ± 4,6	++	
	7	30	150,0 ± 11,0	++++	
	7	100	164,6 ± 20,4	++	
	6	Spülung nach 20 min.	129,2 ± 12,1	-	
	6	Spülung nach 40 min.	110,7 ± 11,3	-	
	6	Spülung nach 60 min.	91,2 ± 6,6	-	
Aprindin	12	1	103,4 ± 4,3	-	6,8 ± 0,5
	12	3	120,1 ± 4,4	++++	
	12	6	138,0 ± 5,1	++++	
	12	10	161,3 ± 7,9	++++	
	9	30	215,7 ± 30,7	+++	
	5	Spülung nach 20 min.	307,5 ± 67,5	+	
	6	Spülung nach 40 min.	390,9 ± 74,5	++	
	6	Spülung nach 60 min.	251,2 ± 60,7	-	
	2	Spülung nach 80 min.	216,5		
	2	Spülung nach 100 min.	204,7		
	2	Spülung nach 120 min.	207,5		
Diphenylhydantoin	10	3	97,6 ± 3,4	-	5,9 ± 0,4
	10	6	108,0 ± 4,1	-	
	10	10	112,6 ± 5,4	+	
	10	30	108,5 ± 2,5	+++	
	10	100	116,4 ± 5,9	+	
	6	Spülung nach 20 min.	109,9 ± 3,0	+	
	6	Spülung nach 40 min.	111,9 ± 5,3	-	
	6	Spülung nach 60 min.	116,6 ± 7,1	-	

Tabelle 7: Wirkung von Disopyramid, Aprindin und DPH auf die Arrhythmieschwelle des linken Vorhofs.

Pharmakon	n	Konzentration (µmol/l)	Asystolieschwelle (% der Kontrollwerte)	Signifikanz	Kontrollwerte (mA/cm^2)
Disopyramid	8	3	105,3 ± 4,4	-	24,0 ± 0,9
	8	6	111,6 ± 4,1	+	
	8	10	116,0 ± 5,8	+	
	8	30	125,1 ± 5,6	++++	
	8	100	131,9 ± 4,3	++++	
	6	Spülung nach 20 min.	115,1 ± 5,8	+	
	6	Spülung nach 40 min.	103,9 ± 4,6	-	
	6	Spülung nach 60 min.	90,9 ± 2,5	+++	
Aprindin	11	1	113,3 ± 4,4	++	28,7 ± 5,2
	11	3	125,9 ± 8,3	++	
	11	6	139,1 ± 11,9	+++	
	11	10	148,2 ± 17,1	++	
	10	30	143,5 ± 13,9	++	
	5	Spülung nach 20 min.	198,9 ± 19,6	+++	
	6	Spülung nach 40 min.	237,4 ± 37,5	++	
	6	Spülung nach 60 min.	234,1 ± 40,9	+	
	2	Spülung nach 80 min.	215,1		
	2	Spülung nach 100 min.	210,7		
	2	Spülung nach 120 min.	214,5		
Diphenyl-hydantoin	11	3	110,2 ± 4,5	+	31,1 ± 3,8
	11	6	111,7 ± 5,0	+	
	11	10	120,3 ± 9,3	-	
	11	30	131,0 ± 8,4	++++	
	11	100	142,7 ± 9,2	++++	
	6	Spülung nach 20 min.	114,0 ± 7,2	-	
	6	Spülung nach 40 min.	117,7 ± 8,3	-	
	6	Spülung nach 60 min.	103,7 ± 9,6	-	

Tabelle 8: Wirkung von Disopyramid, Aprindin und DPH auf die Asystolieschwelle des linken Vorhofs.

Pharmakon	n	Konzentration (µmol/l)	Arrhythmieschwelle (% der Kontrollwerte)	Signifikanz	Kontrollwerte (mA/cm^2)
Disopyramid	8	3	118,4 ± 6,4	+	6,1 ± 0,4
	8	6	126,2 ± 7,2	+++	
	8	10	138,6 ± 7,8	++++	
	8	30	146,1 ± 8,5	++++	
	7	100	161,4 ± 10,8	++++	
	6	Spülung nach 20 min.	154,1 ± 15,1	++	
	6	Spülung nach 40 min.	142,2 ± 19,5	-	
	6	Spülung nach 60 min.	119,4 ± 15,6	-	
Aprindin	8	1	111,5 ± 10,8	-	8,2 ± 2,2
	8	3	117,1 ± 14,2	-	
	8	6	124,8 ± 11,5	-	
	6	10	130,3 ± 21,2	-	
	3	30	129,7 ± 35,8	-	
	3	Spülung nach 20 min.	144,3 ± 43,1	-	
	4	Spülung nach 40 min.	133,6 ± 34,0	-	
	4	Spülung nach 60 min.	125,4 ± 21,9	-	
	2	Spülung nach 80 min.	152,9		
	2	Spülung nach 100 min.	145,9		
	2	Spülung nach 120 min.	154,4		
Diphenylhydantoin	9	3	99,1 ± 4,3	-	5,9 ± 0,4
	9	6	101,1 ± 5,3	-	
	9	10	103,9 ± 6,3	-	
	7	30	108,3 ± 4,8	-	
	5	Spülung nach 20 min.	102,8 ± 4,9	-	
	3	Spülung nach 40 min.	94,8 ± 9,0	-	
	2	Spülung nach 60 min.	95,8 ± 4,2		

Tabelle 9: Wirkung von Disopyramid, Aprindin und DPH auf die Arrhythmieschwelle des rechten Vorhofs.

Pharmakon	n	Konzentration (µmol/l)	Asystolieschwelle (% der Kontrollwerte)	Signifikanz	Kontrollwerte (mA/cm^2)
Disopyramid	8	3	109,1 ± 6,3	-	25,9 ± 1,2
	8	6	118,9 ± 6,7	+	
	8	10	115,5 ± 6,3	+	
	8	30	125,6 ± 5,9	++++	
	7	100	129,4 ± 7,7	+++	
	6	Spülung nach 20 min.	119,6 ± 8,3	-	
	6	Spülung nach 40 min.	115,1 ± 9,6	-	
	6	Spülung nach 60 min.	104,3 ± 8,4	-	
Aprindin	8	1	107,6 ± 4,9	-	30,2 ± 5,1
	8	3	123,7 ± 7,2	++	
	8	6	148,8 ± 11,8	++++	
	6	10	165,5 ± 17,7	++	
	4	30	171,1 ± 13,4	++	
	3	Spülung nach 20 min.	156,3 ± 8,9	+	
	4	Spülung nach 40 min.	150,6 ± 9,2	++	
	4	Spülung nach 60 min.	169,3 ± 15,8	+	
	2	Spülung nach 80 min.	176,7		
	2	Spülung nach 100 min.	165,2		
	2	Spülung nach 120 min.	161,5		
Diphenylhydantoin	9	3	113,7 ± 6,1	-	25,5 ± 2,8
	9	6	110,9 ± 5,2	-	
	9	10	112,4 ± 5,9	-	
	7	30	120,1 ± 6,6	++	
	5	Spülung nach 20 min.	109,5 ± 7,8	-	
	3	Spülung nach 40 min.	107,1 ± 18,6	-	
	2	Spülung nach 60 min.	107,3 ± 28,1		

Tabelle 10: Wirkung von Disopyramid, Aprindin und DPH auf die Asystolieschwelle des rechten Vorhofs.

Pharmakon	n	Konzentration (µmol/l)	Arrhythmieschwelle (% der Kontrollwerte)	Signifikanz	Kontrollwerte (mA/cm^2)
Disopyramid	7	3	110,0 ± 2,4	+++	8,9 ± 0,8
	7	6	109,2 ± 5,7	-	
	7	10	125,0 ± 5,7	++++	
	7	30	130,9 ± 7,6	+++	
	7	100	140,0 ± 8,9	++++	
	6	Spülung nach 20 min.	114,7 ± 7,1	-	
	6	Spülung nach 40 min.	119,1 ± 7,1	+	
	6	Spülung nach 60 min.	123,8 ± 8,3	+	
Aprindin	14	1	113,7 ± 3,6	++++	14,0 ± 1,3
	14	3	124,7 ± 5,7	++++	
	14	6	135,0 ± 6,3	++++	
	13	10	168,7 ± 18,0	++++	
	11	30	276,1 ± 49,1	++++	
	6	Spülung nach 20 min.	428,5 ± 29,7	++++	
	6	Spülung nach 40 min.	332,5 ± 66,6	++	
	6	Spülung nach 60 min.	231,9 ± 35,5	++	
	2	Spülung nach 80 min.	236,3		
	2	Spülung nach 100 min.	188,0		
	2	Spülung nach 120 min.	183,9		
Diphenylhydantoin	8	3	111,7 ± 3,3	+++	10,5 ± 1,0
	8	6	114,3 ± 3,4	++++	
	8	10	121,0 ± 8,1	+	
	8	30	129,0 ± 6,8	++++	
	8	100	148,9 ± 10,8	++++	
	6	Spülung nach 20 min.	146,1 ± 19,8	-	
	6	Spülung nach 40 min.	139,6 ± 13,4	+	
	5	Spülung nach 60 min.	159,3 ± 18,6	+	

Tabelle 11: Wirkung von Disopyramid, Aprindin und DPH auf die Arrhythmieschwelle des Papillarmuskels.

Pharmakon	n	Konzentration (µmol/l)	Asystolieschwelle (% der Kontrollwerte)	Signifikanz	Kontrollwerte (mA/cm^2)
Disopyramid	7	3	106,5 ± 4,6	-	22,3±2,1
	7	6	119,7 ± 6,6	+	
	7	10	132,3 ± 6,0	++++	
	7	30	149,3 ± 5,6	++++	
	7	100	172,9 ± 14,3	++++	
	6	Spülung nach 20 min.	187,0 ± 31,6	+	
	6	Spülung nach 40 min.	171,7 ± 31,8	-	
	6	Spülung nach 60 min.	182,3 ± 32,1	-	
Aprindin	15	1	120,1 ± 6,5	+++	44,8±6,0
	15	3	152,8 ± 12,1	++++	
	15	6	168,7 ± 13,0	++++	
	15	10	184,4 ± 14,8	++++	
	14	30	187,2 ± 16,6	++++	
	6	Spülung nach 20 min.	213,4 ± 30,4	++	
	6	Spülung nach 40 min.	212,4 ± 35,1	+	
	6	Spülung nach 60 min.	209,3 ± 35,7	++	
	2	Spülung nach 80 min.	308,4		
	2	Spülung nach 100 min.	299,1		
	2	Spülung nach 120 min.	296,8		
Diphenylhydantoin	8	3	115,8 ± 6,4	+	33,9±3,2
	8	6	112,6 ± 5,6	-	
	8	10	115,2 ± 8,1	-	
	8	30	117,8 ± 7,8	-	
	8	100	130,2 ± 6,6	++++	
	6	Spülung nach 20 min.	109,8 ± 9,6	-	
	6	Spülung nach 40 min.	96,6 ± 5,2	-	
	5	Spülung nach 60 min.	99,5 ± 8,3	-	

Tabelle 12: Wirkung von Disopyramid, Aprindin und DPH auf die Asystolieschwelle des Papillarmuskels.

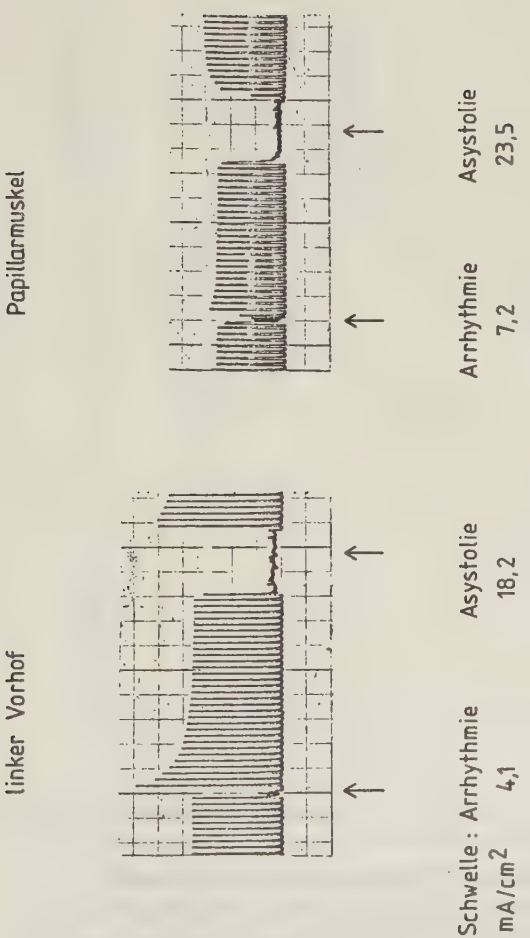


Abb. 1: Die mechanische Antwort des linken Vorhofs bzw. des Papillarmuskels bei Bestimmung der Arrhythmie- und Asystolieschwelle, gemessen in mA pro Elektrodenoberfläche (cm^2)

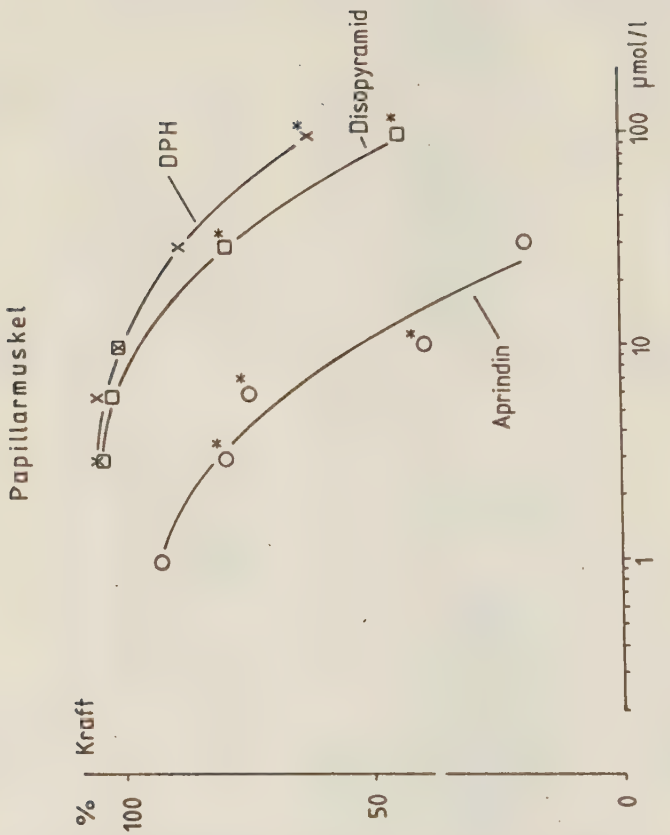


Abb. 2: Prozentuale Abnahme der Kontraktionskraft des Papillarmuskels nach Zugabe von DPH, Aprindin bzw. Disopyramid in Abhängigkeit von der Konzentration der Badlösung. In dieser und den folgenden Abbildungen bedeutet * ein Signifikanzniveau von $P < 0{,}05$ (gepaarter t - Test). Kontrollwerte und Versuchsdaten siehe Tab. 1.

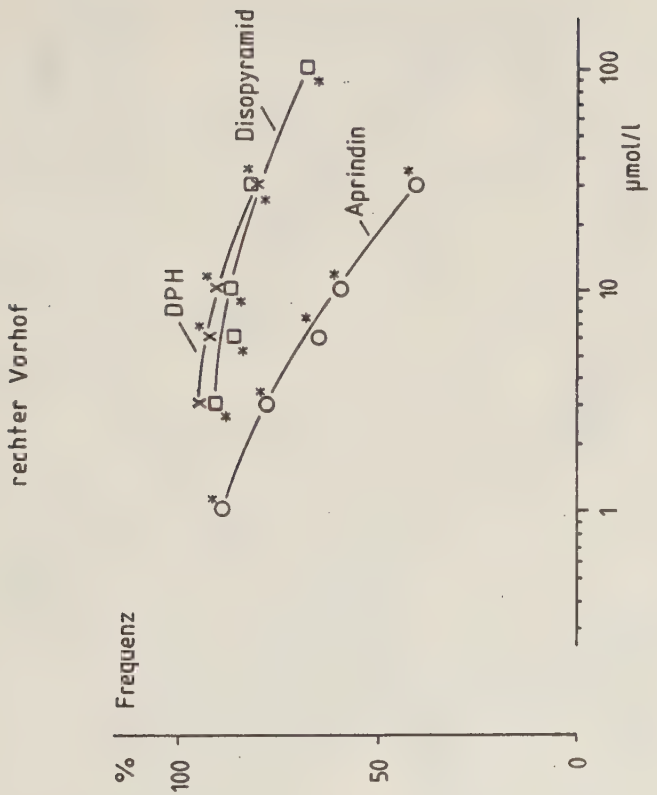


Abb. 3: Prozentuale Abnahme der Frequenz des spontan schlagenden rechten Vorhofs nach Zugabe von DPH, Aprindin bzw. Disopyramid in Abhängigkeit von der Konzentration der Badlösung.
Kontrollwerte und Versuchsdaten siehe Tab. 2.

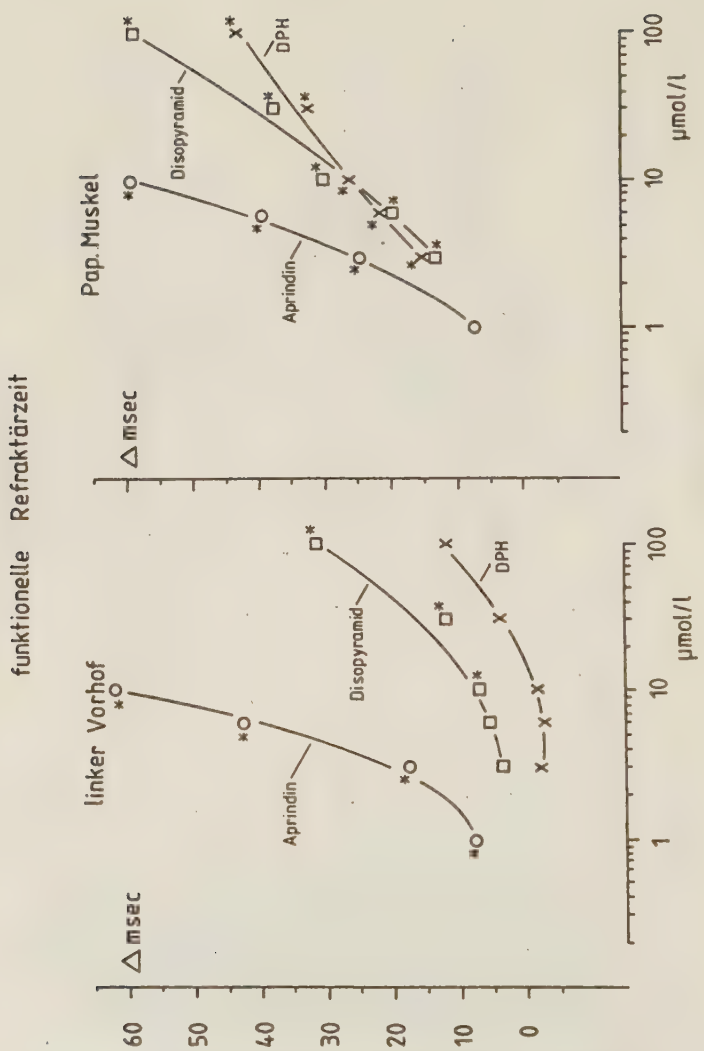


Abb. 4: Verlängerung der funktionellen Refraktärzeit des linken Vorhofs und des Papillarmuskels nach Zugabe von DPH, Aprindin bzw. Disopyramid in Abhängigkeit von der Konzentration der Badlösung. Kontrollwerte und Versuchsdaten siehe Tab. 3 und 4.

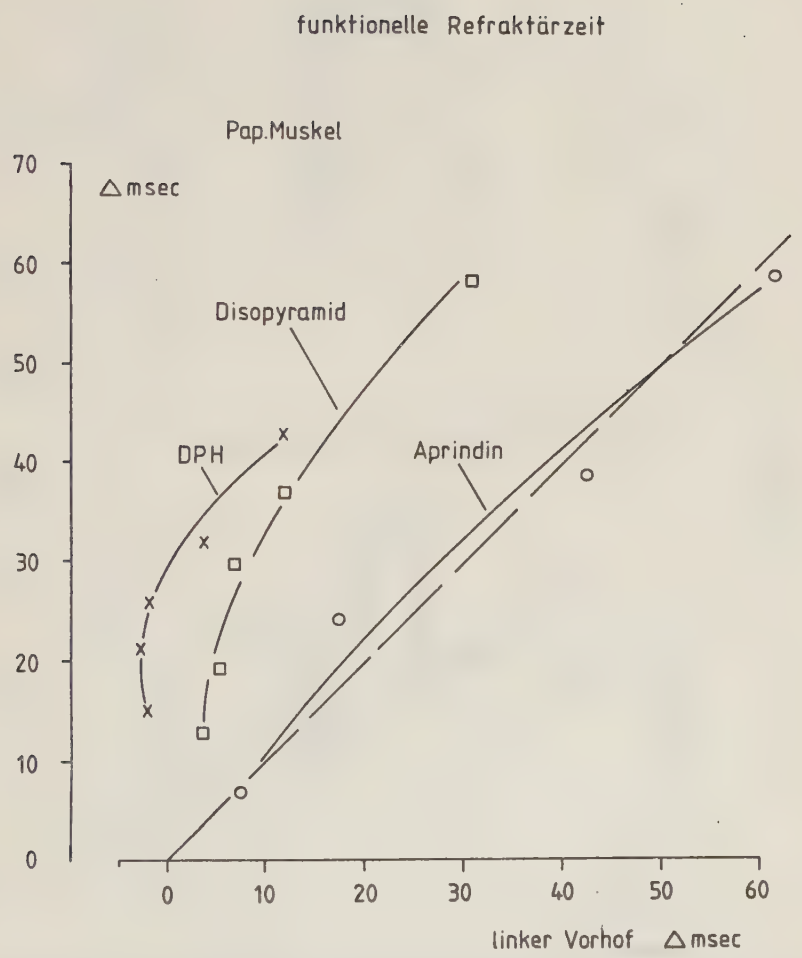


Abb.5: Verlängerung der funktionellen Refraktärzeit am Papillarmuskel im Vergleich zum linken Vorhof.
Punkte auf der Winkelhalbierenden (gestrichelte Line) bedeuten gleiche Wirksamkeit am Vorhof und Papillarmuskel.
Versuchsdaten siehe Tabelle 3 und 4.

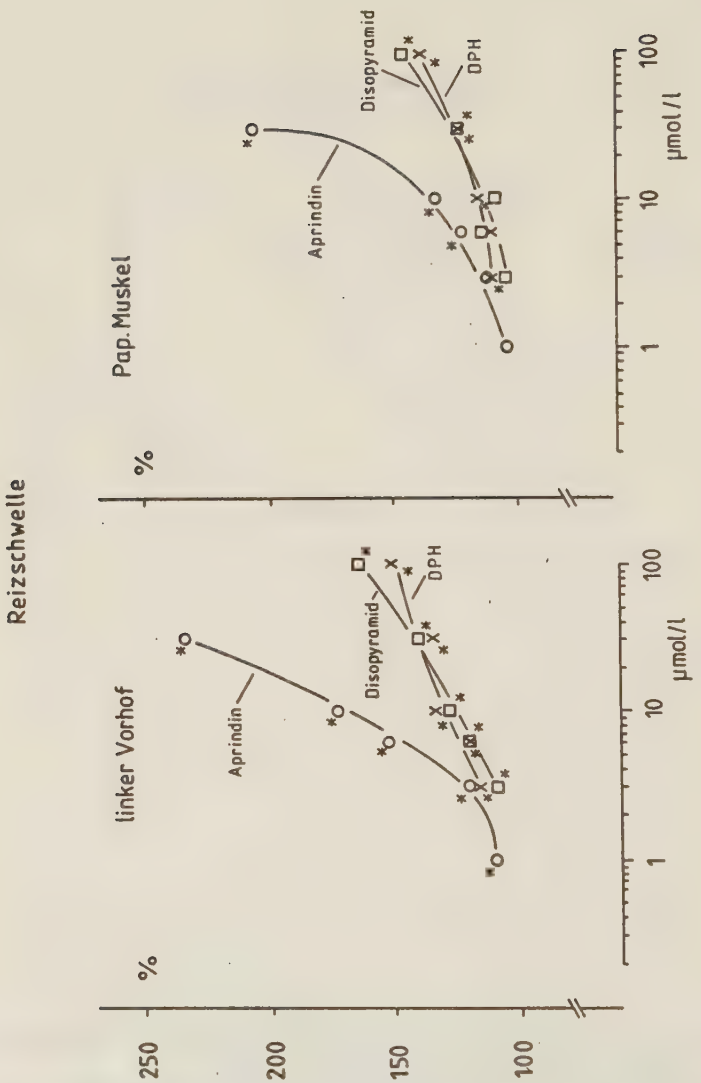


Abb. 6: Prozentuale Zunahme der Reizschwelle am linken Vorhof und Papillarmuskel nach Zugabe von DPH, Aprindin bzw. Disopyramid. Versuchsdaten und Kontrollwerte siehe Tab. 5 und 6.

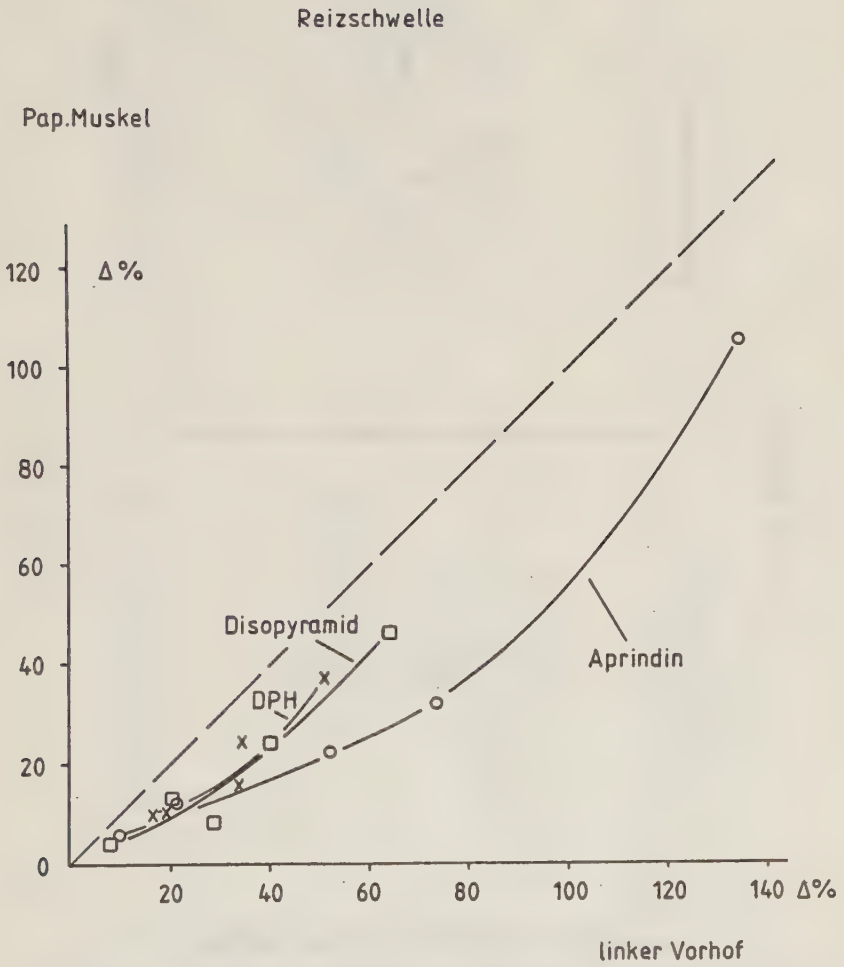


Abb. 7: Prozentuale Änderung der Reizschwelle des Papillarmuskels im Vergleich zum linken Vorhof. Versuchsdaten siehe Tab. 5 und 6.

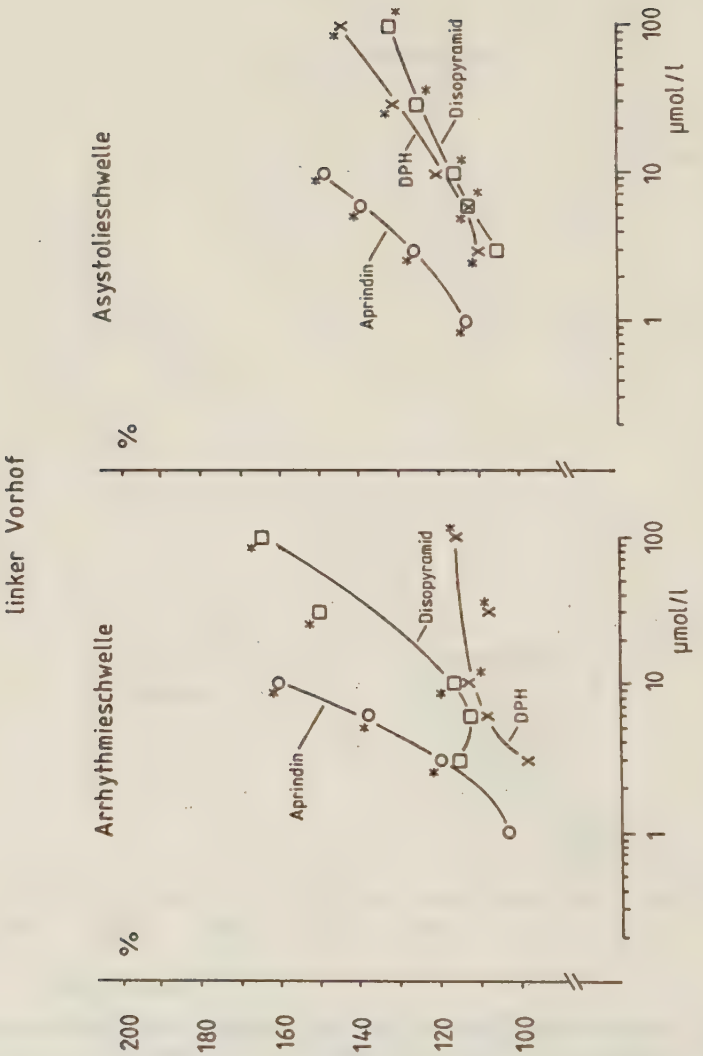


Abb. 8: Prozentuale Zunahme der Arrhythmie- und Asystolieschwelle des linken Vorhofs nach Zugabe von DPH, Aprindin bzw. Disopyramid. Versuchsdaten und Kontrollwerte siehe Tab. 7 und 8.

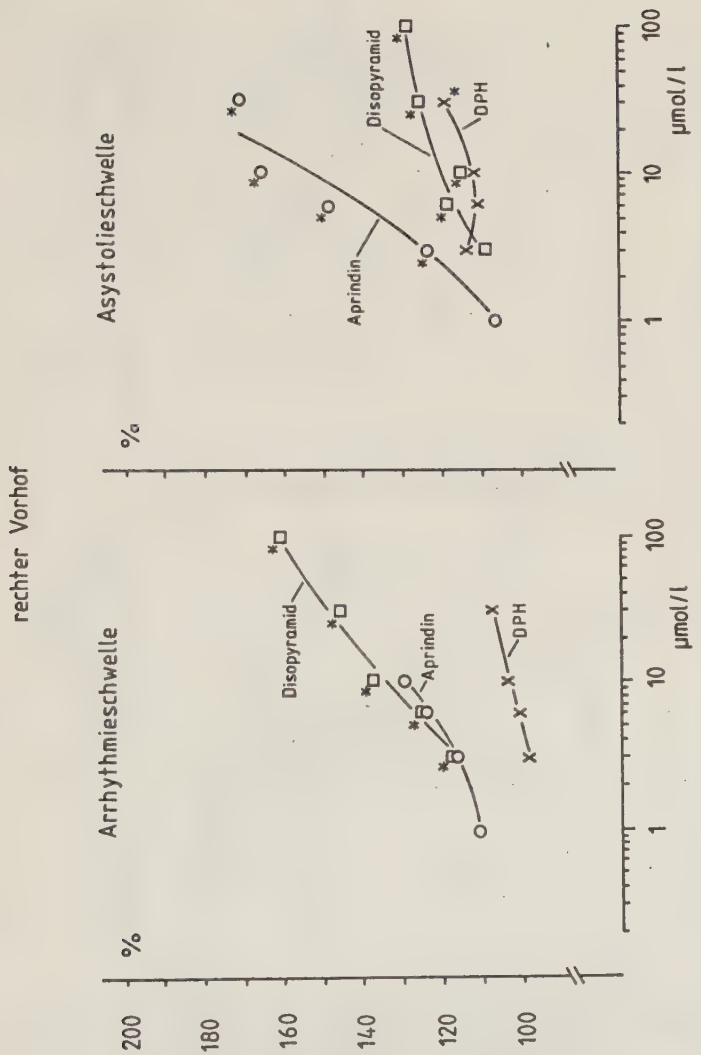


Abb. 9: Prozentuale Zunahme der Arrhythmie- und Asystolieschwelle des rechten Vorhofs nach Zugabe von DPH, Aprindin bzw.Disopyramid. Versuchsdaten und Kontrollwerte siehe Tab. 9 und 10.

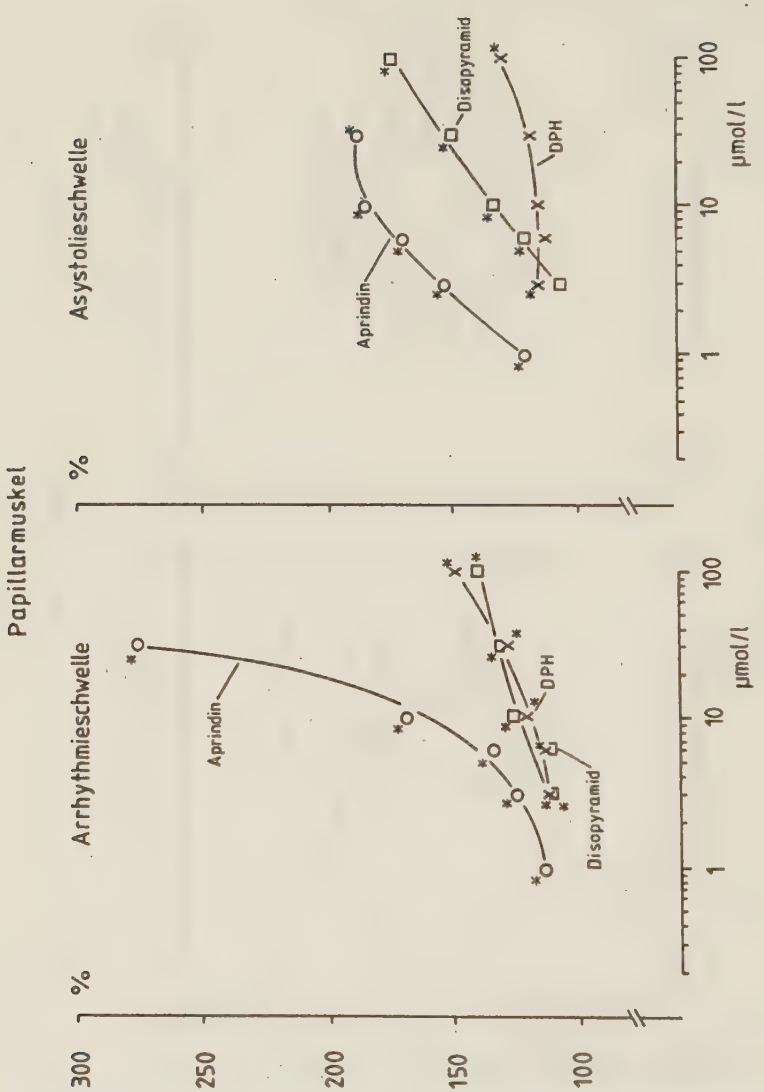


Abb. 10: Prozentuale Zunahme der Arrhythmie- und Asystolieschwelle des Papillarmuskels nach Zugabe von DPH, Aprindin bzw.Disopyramid. Versuchsdaten und Kontrollwerte siehe Tab. 11 und 12.

Arrhythmieschwelle

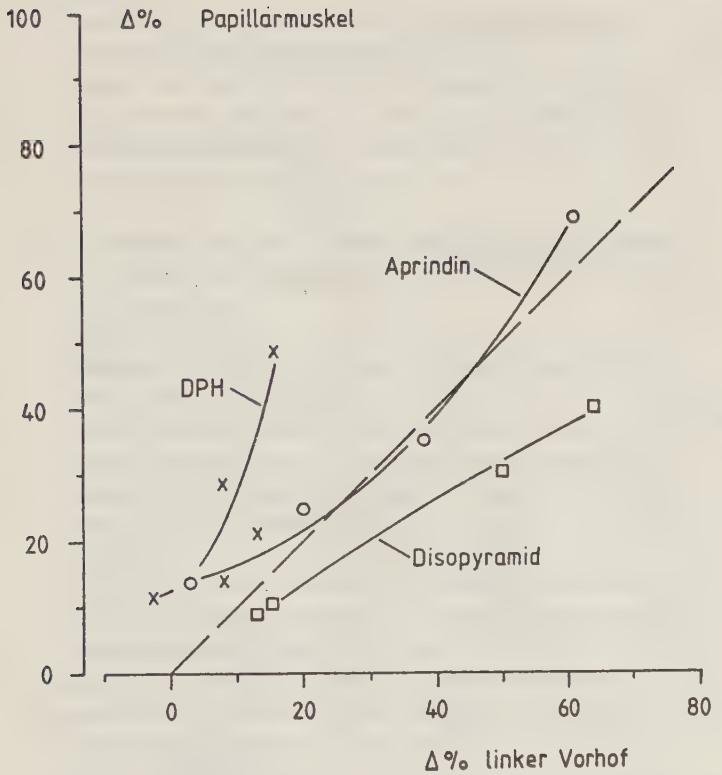


Abb. 11: Prozentuale Änderung der Arrhythmieschwelle des Papillarmuskels im Vergleich zum linken Vorhof. Versuchsdaten siehe Tab.7 und 11.

Asystolieschwelle

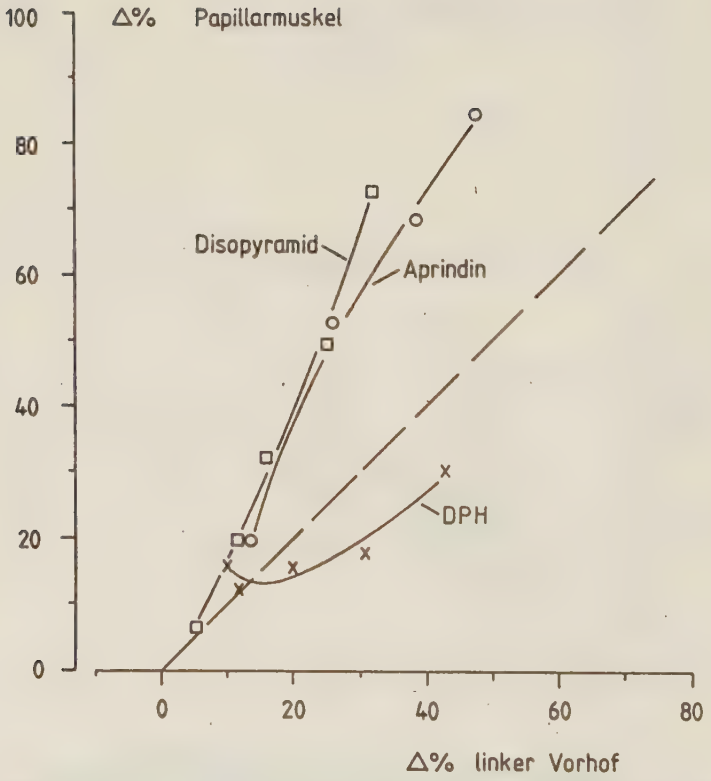


Abb. 12: Prozentuale Änderung der Asystolieschwelle des Papillarmuskels im Vergleich zum linken Vorhof. Versuchsdaten siehe Tab. 8 und 12.

7. Literaturverzeichnis

1. H. ANTONI, H. TÄGTMEYER: Die Wirkung starker Ströme auf Erregungsablauf und Kontraktion des Herzmuskels
in:
Beiträge zur Ersten Hilfe und Behandlung von Unfällen durch elektrischen Strom.
Hrsg. von der Ärztlichen Forschungsstelle für elektrische Unfälle, Freiburg i.Br., Heft 4, Frankfurt, Verlags- u. Wirtschaftsgesellschaft der Elektrizitätswerke mbH, 1966

2. H. ANTONI, W. BERG: Wirkungen des Wechselstroms auf Erregungsbildung und Kontraktion des Säugetiermyocards
in:
Beiträge zu Ersten Hilfe und Behandlung von Unfällen durch elektrischen Strom.
Hrsg. von der Ärztlichen Forschungsstelle für elektrische Unfälle, Freiburg i.Br., Heft 5, Frankfurt, Verlags- u. Wirtschaftsgesellschaft der Elektrizitätswerke mbH, 1967

3. H. ANTONI: Unterschiedliche Wirkungsmechanismen der elektrischen Beeinflussung des Herzens in verschiedenen Stromstärkebereichen
in:
Beiträge zur Ersten Hilfe und Behandlung von Unfällen durch elektrischen Strom.
Hrsg. von der Ärztlichen Forschungsstelle für elektrische Unfälle, Freiburg i.Br., Heft 6, Frankfurt, Verlags- u. Wirtschaftsgesellschaft der Elektrizitätswerke mbH, 1971

4. H. ANTONI, J. TÖPPLER, H. KRAUSE: Polarization Effects of Sinusoidal 50 - Cycle Alternating Current on Membrane Potential of Mammalian Cardiac Fibres
Pflügers Arch. 314, 274-291 (1970)

5. M.W. BAINES, J.E. DAVIES, D.N. KELLETT, P.L. MUNT: Some pharmacological effects of disopyramide and a metabolite
J. Int. Med. Res. 4, Suppl. 1, 5-7 (1976)

6. A.L. BASSETT, B.F. HOFFMAN: Antiarrhythmic drugs : Electrophysiological actions
Ann. Rev. Pharmacol 11, 143-170 (1971)

7. R. BAYER, R. KAUFMANN, M. GUDJONS: The effects of diphenylhydantoin on mechanical and electrical properties of isolated cat myocardium
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 298, 273-282 (1977)

8. H. BIERMANN, R.-D. BEYTHIEN, F. LOSKOT: Die Behandlung von supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen sowie von Vorhofflimmern mit Aprindin in:
Neue Aspekte der antiarrhythmischen Therapie. Erfahrungen mit Aprindin.
Hrsg. von: L. Seipel, G. Breithardt, F. Loogen
Aulendorf, Editio Cantor (1976)

9. U. BORCHARD: Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus und zur pharmakologischen Charakterisierung von Lokalanästhetika.
Habilitationsschrift, Düsseldorf (1978)

10. A. BORDALO, H.E. KULBERTUS: Electrophysiological effects of aprindine in the anesthetized dog
in:
Neue Aspekte der antiarrhythmischen Therapie. Erfahrungen mit Aprindin.
Hrsg. von: L. Seipel, G. Breithardt, F. Loogen
Aulendorf, Editio Cantor (1976)

11. G. BREITHARDT, U. GLEICHMANN, L. SEIPEL, F. LOOGEN: Klinische Erfahrungen mit einem neuen oral wirksamen Antiarrhythmikum (Aprindin).
Z. Kardiol. 63, 435-444 (1973)

12. D.L. BRUTSAERT: Effects of aprindine on myocardial contractility
Acta Cardiol., Suppl. 18, 91-99 (1974)

13. E. CARMELIET: The electrophysiological effects of aprindine
in:
Neue Aspekte der antiarrhythmischen Therapie. Erfahrungen mit Aprindin.
Hrsg. von: L. Seipel, G. Breithardt, F. Loogen
Aulendorf, Editio Cantor (1976)

14. E. CARMELIET, F. VERDONCK: Effects of aprindine and lidocaine on transmembrane potentials and radioactive K efflux in different cardiac tissues
Acta Cardiol, Suppl. 18, 73-90 (1974)

15. L.S. COHEN: Diphenylhydantoin sodium (dilantin)
in:
Current Cardiovascular Topics
Ed.by: E. Donoso
Vol 1: Drugs in Cardiology, Part 1: 49-79
Stuttgart, Thieme (1975)

16. R.R. DEAN: The Pharmacology of Norpace
Angiology 26, 67-98 (1975)

17. R.C. HEEL, R.N. BROGDEN, T.M. SPEIGHT, G.S. AVERY:
Disopyramide: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in treating cardiac arrhythmias
Drugs 15, 331-368 (1978)

18. E. KARLSSON, A. KINMAN, C. SONNHAG: Comparative evaluation of intravenous phenytoin, procainamide and practolol in the acute treatment of ventricular arrhythmias
Europ. J. Clin. Pharmacol. 11, 1-6 (1977)

19. M.J. KATZ, C.E. MEYER, A. EL-ETR, S.J. SLODKI:
Clinical evaluation of a new antiarrhythmic agent, SC 7031
Curr. Ther. Res. 5, 343-350 (1963)

20. B.G. KATZUNG, R.A. JENSEN: The depressant action of diphenylhydantoin on electrical and mechanical properties of isolated rabbit and dog atria: Am. Heart J. 80, 80-88 (1970)

21. B. LOMANTO, A. LOTTO, G.F. CAVALLARO: Le indicazioni della difenilidantoina nelle aritmie cardiache Boll. Soc. Ital. Cardiol 18, 3-11 (1971)

22. C.M. MOKLER, C.G. VAN ARMAN: Pharmacology of a new antiarrhythmic agent, γ diisopropyl-amino-α-phenyl -α-(2-pyridyl) -butyramide (SC-7031) J. Pharmacol. Exp. Ther. 136, 114-124 (1962)

23. C. NAUMANN D'ALNONCOURT, C. STEINBECK, G. LÜDERITZ: Elektrophysiologische Wirkungen von Aprindin am spontan schlagenden Vorhofpräparat in:
Neue Aspekte der antiarrhythmischen Therapie. Erfahrungen mit Aprindin.
Hrsg. von: L. Seipel, G. Breithardt, F. Loogen Aulendorf, Editio Cantor (1976)

24. A. ROSENBLUETH, J. ALARIS, J. MANDOKI: The functional refractory period of axons J. Cell.Comp. Physiol. 33, 405-439 (1949)

25. H. SCHOLZ: Disopyramid-phosphat: Elektrophysiologische und inotrope Wirkungen am Katzenpapillarmuskel im Vergleich mit Chinidin
Arzneim.-Forsch. 26, 469-473 (1976)

26. L. SEIPEL, G. BREITHARDT, A. BOTH: Elektrophysiologische Effekte der Antiarrhythmika Disopyramid und Propafenon auf das menschliche Reizleitungssystem
Z. Kardiol. 64, 731-740 (1975)

27. L. SEIPEL, A. BOTH, G. BREITHARDT, U. GLEICHMANN, F. LOOGEN: Action of antiarrhythmic drugs on His-bundle electrogram and sinus node function
Acta Cardiol., Suppl. 18, 251-267 (1974)

28. L. SEIPEL, G. BREITHARDT, A. BOTH, E. WIEBRINGHAUS: Elektrophysiologische Effecte von Aprindin beim Menschen
in:
Neue Aspekte der antiarrhythmischen Therapie. Erfahrungen mit Aprindin.
Hrsg. von: L. Seipel, G. Breithardt, F. Loogen
Aulendorf, Editio Cantor (1976)

29. A. SEKIYA, E.M. VAUGHAN-WILLIAMS: A comparison of the antifibrillatory actions and effects on intracellular cardiac potentials of pronethalol, disopyramide and quinidine.
Brit. J. Pharmacol. 21, 473-481 (1963)

30. B.N. SINGH, E.M. VAUGHAN-WILLIAMS: Effect of altering potassium concentration on the action of lidocaine and diphenylhydantoin on rabbit atrial and ventricular muscle.
Circ. Res. 29, 286-295 (1971)

31. M.I. STEINBERG, K. GREENSPAN: Intracellular electrophysiological alterations in canine cardiac conducting tissue induced by aprindine and lignocaine.
Cardiovasc. Res. 10, 236-244 (1976)

32. B.E. STRAUER: Vergleichende Untersuchungen über die kontraktilen und hämodynamischen Wirkungen von Antiarrhythmika (Lidocain, Diphenylhydantoin, Ajmalin)
Münch. Med. Wschr. 118, 365-370 (1976)

33. H.C. STRAUSS, J. TH. BIGGER, A.L. BASSETT, B.F. HOFFMAN: Actions of diphenylhydantoin on the electrical properties of isolated rabbit and canine atria.
Circ. Res. 23, 463-477 (1968)

34. H.G. WEPPNER, H. MERLE, M. SCHLEPPER: Veränderungen der Hämodynamik und Kontraktilität während supraventrikulärer Tachykardien und nach deren elektrischer und durch Aprindin induzierter Beendigung
Arzneim.-Forsch. 26, 2205-2208 (1976)

35. A.L. WIT, M.R. ROSEN, B.F. HOFFMAN: Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. VIII. Cardiac effects of diphenylhydantoin. B
Am. Heart J. 90, 397-404 (1975)

36. K. YOUNOSSI, H.J. RÜDIGER, Kp. HAAP, H. ANTONI:
Untersuchungen über die Flimmerschwelle des isolierten Meerschweinchenherzens für Gleichstrom und sinusförmigen Wechselstrom.
Basic Res. Cardiol. 68, 551-568 (1973)

Herrn Priv. Doz. Dr. Dr. U. Borchard danke ich für die Überlassung des Themas, für die Unterstützung und Beratung bei der Durchführung und Auswertung der Versuche.

8. Lebenslauf

Am 12. Dezember 1941 wurde ich, Peter Hoffmann, in Düsseldorf geboren. Nach achtjährigem Besuch einer Volksschule bis Frühjahr 1956 und nach einer dreijährigen Lehre bis April 1959 übte ich 5 Jahre lang den Beruf eines technischen Zeichners aus. Anschließend war ich nach Fortbildungen in Maschinenbautechnik, Stahlbaukonstruktion und Schweißtechnik an Abend- und Tagesschulen in Duisburg und Frankfurt als Ingenieur für Konstruktion bzw. Kalkulation bei verschiedenen Firmen in Bremen und Düsseldorf bis Ende Dezember 1974 tätig. Im ersten Halbjahr 1974 machte ich nach vierjährigem Schulbesuch an dem Abendgymnasium Düsseldorf das Abitur. Im zweiten Halbjahr 1979 bestand ich nach einem fünfjährigen Studium der Zahnheilkunde an der Universität Düsseldorf das Staatsexamen. Seit Januar 1980 bin ich als Zahnarzt- Assistent tätig.

Düsseldorf, im Februar 1981